

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公告

⑫ 特許公報(B2) 平3-4077

⑬ Int. Cl.³
 C 07 D 491/22
 A 61 K 31/47
 31/495
 31/535

識別記号 庁内整理番号
 ADU 8314-4C
 7375-4C

⑭ 公告 平成3年(1991)1月22日

発明の数 1 (全8頁)

⑮ 発明の名称 新規なカンプトテシン誘導体

⑯ 特 願 昭58-126046

⑰ 公 開 昭60-18790

⑱ 出 願 昭58(1983)7月14日

⑲ 昭60(1985)1月31日

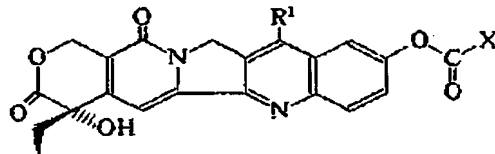
⑳ 発 明 者	宮 坂 貞	神奈川県横浜市緑区青森台1丁目27番11号
㉑ 発 明 者	沢 田 誠 吾	東京都港区東新橋1丁目1番19号
㉒ 発 明 者	野 方 健 一 郎	東京都港区東新橋1丁目1番19号
㉓ 発 明 者	杉 野 栄 一	東京都港区東新橋1丁目1番19号
㉔ 発 明 者	務 台 方 彦	東京都港区東新橋1丁目1番19号
㉕ 出 願 人	株式会社ヤクルト本社	東京都港区東新橋1丁目1番19号
㉖ 代 理 人	弁理士 南 孝 夫	
審 査 官	穴 吹 智 子	

1

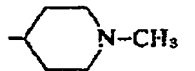
2

⑳ 特許請求の範囲

1 一般式



【式中、R¹は水素原子もしくは炭素原子1～4を有する低級アルキル基であり、Xは、塩素原子もしくは式、-NR²R³で表わされる基であり、R²およびR³は、それぞれ水素原子、アルキル基、ジアルキルアミノアルキル基、アルコキシカルボニルメチル基、または、式、



た、R²とR³とは一緒になつてそれらが結合して

いるN原子とともに式、 で表わさ

れる複素環基、(式中、Yは酸素原子、メチレン

10 基、 基または>NQ基であり、

Qは、水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ベンジル基、アルキルカルバモイルメチル基、アルコキシフェニル基を示す)である]で表わされる新規なカンプトテシン誘導体ならびにそのアンモニウム塩。

2 XがN-エトキシカルボニルメチルアミノである特許請求の範囲第1項記載のカンプトテシン誘導体。

3 Xが1-モルホリノである特許請求の範囲第1項記載のカンプトテシン誘導体。

4 Xが1-ピペラジノである特許請求の範囲第1項記載のカンプトテシン誘導体ならびにそのア

(2)

特公 平 3-4077

3

4

ンモニウム塩。

5 Xが4-低級アルキル-1-ピペラジノである特許請求の範囲第1項記載のカンプトテシン誘導体ならびにそのアンモニウム塩。

6 Xが4-(3-ヒドロキシプロピル)-1-ピペラジノである特許請求の範囲第1項記載のカンプトテシン誘導体ならびにそのアンモニウム塩。

7 Xが4-ベンジル-1-ピペラジノである特許請求の範囲第1項記載のカンプトテシン誘導体ならびにそのアンモニウム塩。

8 Xが4-イソプロピルカルバモイルメチル-1-ピペラジノである特許請求の範囲第1項記載*

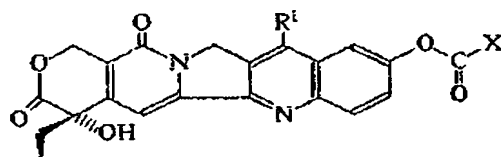
*のカンプトテシン誘導体ならびにそのアンモニウム塩。

9 Xが1-(4-(1-ピペリジノ))ピペリジノである特許請求の範囲第1項記載のカンプトテシン誘導体ならびにそのアンモニウム塩。

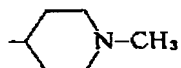
10 Xが[N-メチル-N-(ジメチルアミノエチル)]アミノである特許請求の範囲第1項記載のカンプトテシン誘導体ならびにそのアンモニウム塩。

10 発明の詳細な説明

本発明は新規なカンプトテシン誘導体に関する。更に詳しく言えば、本発明は、一般式



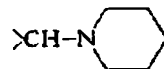
【式中、R¹は水素原子もしくは炭素原子1~4を有する低級アルキル基であり、Xは、塩素原子もしくは式、-NR²R³で表わされる基であり、R²およびR³は、それぞれ水素原子、アルキル基、ジアルキルアミノアルキル基、アルコキシカルボ

ニルメチル基または、式、 N-CH₃

で表わされる基であり、また、R²とR³とは一緒になつてそれらが結合しているN原子とともに

式、 Y で表わされる複素環基（式

中、Yは酸素原子、メチレン基、

 CH-N_Q基または>NQ基であり、Q

は、水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ベンジル基、アルキルカルバモイルメチル基、アルコキシフェニル基を示す）である】で表わされる新規なカンプトテシン誘導体ならびにそのアンモニウム塩を提供するものである。

カンプトテシンは落葉喬木喜樹(*Camptotheca acuminata* Nyssaceae)等から抽出・単離されるアルカロイドで、強力な核酸合成阻害作用を有し、その作用

は迅速かつ可逆性を示すことが特徴で、既存の制癌剤と交叉耐性を示さないという独特な作用機構をもつ抗腫瘍性物質であり、マウス白血病L1210、ラットウオーカー256肉腫など実験移植癌に対して、強力な制ガン効果を示すことが認められているが、毒性作用を有するために、医薬品としての有用性がおのずから、制限されている現状にある。

本発明者らは、これまでに、天然のカンプトテシンに化学的修飾を施すことにより、その薬理学的活性及び毒性が改善された新しいカンプトテシン誘導体を得ようとする多数の試みを行つてきた。これまでに得られたカンプトテシン誘導体のうち、特に、10位にヒドロキシル基を有する化合物群については、より優れた抗腫瘍活性を保ちつつ毒性が軽減するという興味ある結果が得られているが、これらは水に難溶なため、医薬品として投与する上に難点がある。

本発明者らは、この10位にヒドロキシル基を有する誘導体をホスゲンで処理することにより、高収率で10-クロロカルボニロキシ誘導体が得られることを見出し、さらに、この10-クロロカルボニロキシ誘導体を各種アミンと反応させることにより、種々の10-アミノカルボニロキシ誘導体を合成することに成功した。

特に、前掲の一般式において、R²および（又

(3)

特公 平 3-4077

5

6

は) R^2 が置換アルキル基である場合に、その置換アルキル基がアミノ基を有するものは、そのアミノ基のN原子において、無機酸又は有機酸とのアンモニウム塩を形成させることができ、そのようなアンモニウム塩は、水溶性であるので、医薬として投与する場合に、著しく有用な利点を有する。

従来、カンプトテシン誘導体を水溶性化する方法の一つとして、E環(ラクトン環)の開環によるカルボン酸のナトリウム塩とする方法が知られているが、このものは、薬理活性の点で、それが、数分の一に減弱してしまうという欠点を有する。

本発明により、得られる前記の水溶性塩は、E環の構造は、開環せずにそのまま維持しているものであるが、このものは、生体内において、カルボキシアミダーゼ等の酵素の作用により、容易に10-ヒドロキシ(遊離形)体に変換され得るものと考えられる。

本発明に係る新規なカンプトテシン誘導体およびその製造法につき、以下に詳細に説明する。

本発明の新規なカンプトテシン誘導体は、10-ヒドロキシカンプトテシン又は7-低級アルキル-10-ヒドロキシカンプトテシンをホスゲンで処理することにより、それらの10-クロロカルボニロキシ誘導体(前記一般式のXが塩素原子である化合物)に置換し、その10-クロロカルボニロキシ誘導体を次に各種のアミンと反応させることにより製造することができるが、出発物質の10-ヒドロキシカンプトテシン又は7-低級アルキル-10-ヒドロキシカンプトテシンは、カンプトテシン又は7-低級アルキルカンプトテシンを酢酸中で過酸化水素を作用させて、これらをN-オキシド体に変換せしめ、そのN-オキシド体をジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、グライム、ジグライム等の溶媒又はそれらの任意混合溶媒に溶解し、硫酸、過塩素酸等の鉱酸、有機スルホン酸等を用いて紫外線照射下で処理することにより製造することができる(特開昭58-39683号、特開昭58-39684号、特開昭58-39685号各公報参照)。

この出発物質、10-ヒドロキシカンプトテシン又は7-低級アルキル-10-ヒドロキシカンプトテシンを用いて以下の如く、反応操作を行う。

まず、これらの10-ヒドロキシカンプトテシン体を乾燥した溶媒(例えばジオキサン、アセトン等)に懸濁し室温下撹拌しながらこれに小過剰のホスゲンガスを導入する。この時小過剰のトリエチルアミンを加えると反応は速かに進行する。T.L.C.等を用いて原料の消失を確認した後、不溶物を濾過により除いて、濾液を減圧下乾固すると定量的に10-クロロカルボニロキシ体が淡黄白色粉末として得られる(実施例1、2参照)。

次にこのクロロカルボニロキシ体を溶媒(例えばジオキサン、アセトン、クロロホルム、メタノール)に懸濁し、これに一般式、 HNR^2R^3 (式中 R^2 、 R^3 は前記の一般式における定義を有する)で表わされる各種アミンを加え、非加熱下もしくは加熱下で反応させ、反応混合物をクロマトグラフィ等で精製する。かくして10-アミノカルボニロキシ体が得られる(実施例5~18参照)。

こうして得られる10-アミノカルボニロキシ体のうち10位鎖鎖 R^2 、 R^3 にアミノ基を有するものについては、これを等量の酸(塩酸、酢酸など)で処理することにより水溶性のアンモニウム塩とすることができる(実施例20参照)。

また、前記の合成法で得た10-アミノカルボニロキシ体のうち例えば10-ビベラジノカルボニロキシ体などは更に適当なアルキル化剤で処理することにより、10-(4-アルキル-1-ビベラジノ)カルボニロキシ体に導びくことができる(実施例19参照)。

本発明により提供される新規なカンプトテシン誘導体は、抗腫瘍性物質として、医薬ならびにその中間体の用途に、有用な化合物である。

以下に本発明の実施例を掲げる。

実施例 1

10-クロロカルボニロキシ-7-エチルカンプトテシン

7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン(500mg、1.27mmol)、を乾燥ジオキサン(400ml)に懸濁し、トリエチルアミン(2ml)を加え温時溶解する。これにホスゲン二量体(トリクロロメトキシクロロホルム) (400 μ l)を活性炭触媒下で分解することにより、用時調製したホスゲンを導入しながら室温下に撹拌する。0.5時間後、原料の消失を確認した後、不溶物を濾去し、溶媒を減圧下で留去すると、標記化合物が白

(4)

特公 平 3-4077

7

色粉末 (565mg, 97.4%) として得られた。
 $IR_{KBr, cm^{-1}}$: 3430, 2980, 2940, 1775, 1744,
 1656, 1595, 1514, 1458, 1222,
 1161, 1033, 721.

実施例 2

10-クロロカルボニロキシカンブトテシン

10-ヒドロキシカンブトテシン (700mg, 1.92mmol) を乾燥ジオキサン (1000ml) に懸濁し、トリエチルアミン (25ml) を加え、室温溶解する。これに、ホスゲン二量体 (トリクロロメトキシクロロフォルメート) (500 μ l) を活性炭触媒下に分解することにより、用時、調製したホスゲンを導入しながら室温下攪拌する。0.5時間後、原料の消失を確認した後、不溶物を濾去し、溶媒を減圧下留去すると、標記化合物が白色粉末 (800mg, 97.5%) として得られた。

$IR_{KBr, cm^{-1}}$: 3450, 2970, 2930, 1775, 1740,
 1665, 1590, 1502, 1222, 1186,
 1045, 828.

実施例 3~18

10-アミノカルボニロキシ-7-エチルカンブトテシン (一般合成法)

10-クロロカルボニロキシ-7-エチルカンブトテシン (300mg, 0.66mmol) を乾燥ジオキサン (50ml) に懸濁し、これに各実施例中に記載したアミンを加え、非加温下もしくは加温下に原料が消失するまで攪拌する。その後、溶媒を減圧下に、留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製すると各実施例標題に記載の10-アミノカルボニロキシ-7-エチルカンブトテシンが得られる。

各実施例には、得られた個々の化合物の収率及び物理データを記す。

実施例 3

10-(N-エトキシカルボニルメチルアミノ)カルボニロキシ-7-エチルカンブトテシン

アミンとしてグリシンエチルエステル (350mg, 3.40mmol) を用い、反応を行わせ、後処理を行うと標記化合物 (65mg, 18.9%) が得られる。
 MP 135-138°C (dec.)

$^1H-NMR(CDCl_3)$ δ ppm: 0.93(3H, t, J = 7 Hz), 1.19(6H, t, J = 7 Hz), 1.81(2H, q, J = 7 Hz), 3.00(2H, q, J = 7 Hz), 4.00-4.32(4H, m), 5.08(2H,

8

s), 5.41(2H, ABq.), 7.50(1H, s), 7.39-8.10(3H, m).

実施例 4

10-(2-ジエチルアミノ)エチルアミノカルボニロキシ-7-エチルカンブトテシン

アミンとしてN, N-ジエチルエチレンジアミン (380mg, 3.30mmol) を用い、反応を行わせ、後処理すると標記化合物 (229mg, 65.0%) が得られる。

MP 154-157°C (dec.)

実施例 5

10-ジエチルアミノカルボニロキシ-7-エチルカンブトテシン

アミンとして、ジエチルアミン (150mg, 2.05mmol) を用い、反応を行わせ、後処理を行うと標記化合物 (210mg, 64.8%) が得られる。

MP 239-242°C (dec.)

$^1H-NMR(CDCl_3)$ δ ppm: 1.03(3H, t, J = 7 Hz), 1.25(3H, t, J = 7 Hz), 1.39(6H, t, J = 7 Hz), 1.84(2H, q, J = 7 Hz), 3.11(2H, q, J = 7 Hz), 3.44(4H, ps. quint.), 5.16(2H, s), 5.42(2H, ABq.), 7.45(1H, dxd, J = 2 Hz, 8 Hz), 7.50(1H, s), 7.71(1H, d, J = 2 Hz), 8.06(1H, d, J = 8 Hz).

$IR_{KBr, cm^{-1}}$: 3480, 3040, 3010, 1763, 1735, 1674, 1615, 1428, 1285, 1248, 1205, 1172, 1000, 860.

実施例 6

7-エチル-10-(1-モルホリノ)カルボニロキシカンブトテシン

アミンとしてモルホリン (180mg, 2.06mmol) を用い、反応を行わせ、後処理を行うと標記化合物 (230mg, 69.0%) が得られる。

MP 245-248°C (dec.)

$^1H-NMR(CDCl_3)$ δ ppm: 1.03(3H, t, J = 7 Hz), 1.41(3H, t, J = 7 Hz), 1.90(2H, q, J = 7 Hz), 3.16(2H, q, J = 7 Hz), 3.70-3.80(8H, m), 5.25(2H, s), 5.51(2H, ABq.), 7.58(1H, dxd, J = 2 Hz, 8 Hz), 7.65(1H, s), 7.84(1H, d, J = 2 Hz), 8.23(1H, d, J = 8 Hz).

$IR_{KBr, cm^{-1}}$: 3440, 2970, 1715, 1655, 1603.

- 230 -

(5)

特公 平 3-4077

9

10

1412, 1226, 1185, 1160, 1116,
1054, 940.

実施例 7

7-エチル-10-(1-ピペラジノ) カルボニロ
キシカンブトテシン

アミンとして、ピペラジン (300 mg、
3.49mmol) を用い反応を行わせ、後処理すると
標記化合物 (85mg、25.5%) が得られる。

MP 228-230°C (dec.)

¹H-NMR(DMSO-d₆中) δppm ; 0.90(3H, t, J = 7 Hz), 1.32(3H, t, J = 7 Hz), 1.97(2H, q, J = 7 Hz), 3.04-3.65(10H, m), 5.32(2H, s), 5.44(2H, s), 6.50(1H, s), 7.34(1H, s), 7.66(1H, dxd, J = 2 Hz, J = 8 Hz), 7.97(1H, d, J = 2 Hz), 8.16(1H, d, J = 8 Hz).

IR_{max}cm⁻¹; 3430, 2960, 2940, 1745, 1718,
1660, 1590, 1413, 1230, 1190,
1053, 840.

実施例 8

7-エチル-10-(4-メチル-1-ピペラジノ) カルボニロキシカンブトテシン

アミンとしてN-メチルピペラジン (200mg、
2.02mmol) を用い反応を行わせ後処理すると標
記化合物 (185mg、54.2%) が得られる。

MP 236-239°C (dec.)

¹H-NMR(DMSO-d₆中) δppm ; 0.88(3H, t, J = 7 Hz), 1.29(3H, t, J = 7 Hz), 1.87(2H, q, J = 7 Hz), 2.25(3H, s), 3.18(2H, q, J = 7 Hz), 3.49-3.64(8H, m), 5.31(2H, s), 5.43(2H, s), 6.50(1H, s), 7.31(1H, s), 7.64(1H, dxd, J = 2 Hz, J = 9 Hz), 7.97(1H, d, J = 2 Hz), 8.15(1H, d, J = 9 Hz).

IR_{max}cm⁻¹; 3430, 2970, 2940, 1743, 1715,
1655, 1598, 1459, 1412, 1292, 1228,
1190, 1052, 1001, 841,
817.

実施例 9

7-エチル-10-(4-エチル-1-ピペラジノ) カルボニロキシカンブトテシン

アミンとしてN-エチルピペラジン (230mg、

2.03mmol) を用い反応を行わせ、後処理すると
標記化合物 (264mg、75.3%) が得られる。

MP 200-203°C (dec.)

¹H-NMR(DMSO-d₆中) δppm ; 0.90(3H, t, J = 7 Hz), 1.06(3H, t, J = 7 Hz), 1.32(3H, t, J = 7 Hz), 1.90(2H, q, J = 7 Hz), 2.42(2H, q, J = 7 Hz), 3.18-3.17(10H, m), 5.33(2H, s), 5.44(2H, s), 6.48(1H, s), 7.35(1H, s), 7.66(1H, dxd, J = 2 Hz, J = 8 Hz), 7.99(1H, d, J = 2 Hz), 8.18(1H, d, J = 8 Hz).

IR_{max}cm⁻¹; 3430, 2960, 2930, 1742, 1720,
1655, 1597, 1412, 1208, 1185,
1162, 817.

実施例 10

10-(4-ベンジル-1-ピペラジノ) カルボ
ニロキシ-7-エチルカンブトテシン

アミンとしてN-ベンジルピペラジン (290mg、
1.65mmol) を用い反応を行わせ、後処理すると
標記化合物 (320mg、81.8%) が得られる。

MP 160-162°C (dec.)

¹H-NMR(DMSO-d₆中) δppm ; 0.89(3H, t, J = 7 Hz), 1.29(3H, t, J = 7 Hz), 1.87(2H, q, J = 7 Hz), 3.19(2H, q, J = 7 Hz), 3.56(2H, s), 3.50-3.70(8H, m), 5.32(2H, s), 5.43(2H, s), 6.50(1H, s), 7.32(1H, s), 7.34(5H, s), 7.45(1H, dxd, J = 8 Hz, J = 2 Hz), 7.97(1H, d, J = 2 Hz), 8.16(1H, d, J = 8 Hz).

IR_{max}cm⁻¹; 3440, 2940, 1720, 1655, 1600,
1415, 1226, 1183, 1055, 1000.

実施例 11

7-エチル-10-(4-(p-メトキシフェニル)-1-ピペラジノ) カルボニロキシカンブ
トテシン

アミンとしてN-p-メトキシフェニルピペラ
ジン (380mg、1.98mmol) を用い、反応を行わせ
後処理すると標記化合物 (255mg、63.3%) が得
られる。

MP 156-158°C (dec.)

¹H-NMR(DMSO-d₆中) δppm ; 0.89(3H, t, J = 7 Hz), 1.30(3H, t, J = 7

(6)

特公 平 3-4077

11

H₂), 1.88(2H, q, J = 7 Hz), 3.14(6H, br. s), 3.71(3H, s), 3.72(4H, br. s), 5.32(2H, s), 5.44(2H, s), 6.50(1H, s), 6.91(4H, ABq), 7.32(1H, s), 7.69(1H, dxd, J = 2 Hz, J = 8 Hz), 8.01(1H, d, J = 2 Hz), 8.18(1H, d, J = 8 Hz).
IR_{max}^{KBr} cm⁻¹; 3440, 2970, 2940, 1745, 1720, 1658, 1600, 1515, 1415, 1228, 1196, 1160, 1035, 825.

実施例 12

7-エチル-10-[4-(3-ヒドロキシプロピル)-1-ピペラジノ]カルボニロキシカンブトテシン

アミンとして、N-(3-ヒドロキシプロピル)ピペラジン (300mg, 2.08mmol) を用い反応を行わせ、後処理すると標記化合物 (180mg, 48.5%) が得られる。

MP 228-230°C (dec.)

¹H-NMR(DMSO-d₆ 中) δppm: 0.89(3H, t, J = 3 Hz), 1.30(3H, t, J = 7 Hz), 1.63(2H, m), 1.88(2H, q, J = 7 Hz), 3.20-3.65(14H, m), 5.32(2H, s), 5.43(2H, s), 6.51(1H, s), 7.32(1H, s), 7.65(1H, dxd, J = 2 Hz, J = 8 Hz), 7.98(1H, d, J = 2 Hz), 8.17(1H, d, J = 8 Hz).

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹; 3300, 2940, 1709, 1655, 1592, 1412, 1228, 1185, 1055, 815.

実施例 13

7-エチル-10-[4-(イソプロピルカルバモイルメチル)-1-ピペラジノ]カルボニロキシカンブトテシン

アミンとして、N-(イソプロピルカルバモイルメチル)ピペラジン (370mg, 2.00mmol) を用い反応を行わせ、後処理すると標記化合物 (133mg, 33.4%) が得られる。

MP 237-240°C (dec.)

¹H-NMR(DMSO-d₆ 中) δppm: 0.89(3H, t, J = 7 Hz), 1.09(6H, d, J = 6 Hz), 1.30(3H, t, J = 7 Hz), 1.88(2H, q, J = 7 Hz), 2.60(4H, br. s), 3.23(2H, s), 3.40-3.70(4H, m), 3.70-4.00(1H, m), 5.32(2H, s), 5.43

12

(2H, s), 6.50(1H, s), 7.32(1H, s), 7.56(1H, d, J = 8 Hz), 7.65(1H, dxd, J = 2 Hz, J = 8 Hz), 7.98(1H, d, J = 2 Hz), 8.16(1H, d, J = 8 Hz).
IR_{max}^{KBr} cm⁻¹; 3420, 3340, 2960, 1750, 1720, 1655, 1595, 1225, 1182, 1052.

実施例 14

7-エチル-10-[1-(4-(1-ピペリジノ)ピペリジノ)]カルボニロキシカンブトテシン
アミンとして、4-(1-ピペリジノ)ピペリジン (330mg, 1.96mmol) を用い反応を行わせ、後処理を行うと、標記化合物 (154mg, 39.8%) が得られる。

mp. 215-218°C (dec.)

¹H-NMR(CDCl₃ 中) δppm: 1.03(3H, t, J = 7 Hz), 1.40(3H, t, J = 7 Hz), 1.50-2.20(16H, m), 2.50-2.60(4H, m), 3.16(2H, q, J = 7 Hz), 4.38(1H, br. s), 5.25(2H, s), 5.52(2H, ABq), 7.58(1H, dxd, J = 2 Hz, J = 9 Hz), 7.64(1H, s), 7.83(1H, d, J = 2 Hz), 8.21(1H, d, J = 9 Hz).

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹; 3420, 2930, 1715, 1655, 1600, 1412, 1224, 1180, 1160, 1020, 80.

実施例 15

7-エチル-10-[N-メチル-N-(ジメチルアミノエチル)]アミノカルボニロキシカンブトテシン

アミンとして、N, N, N'-トリメチルエチレンジアミン (200mg, 1.96mmol) を用いて反応を行わせ、後処理すると標記化合物 (168mg, 48.9%) が得られる。

¹H-NMR(CDCl₃ 中) δppm: 1.03(3H, t, J = 7 Hz), 1.40(3H, t, J = 7 Hz), 1.90(2H, q, J = 7 Hz), 2.33(9H, s), 2.60(2H, t, J = 7 Hz), 3.10(2H, t, J = 7 Hz), 3.59(2H, q, J = 7 Hz), 5.24(2H, s), 5.52(2H, ABq), 7.63(1H, s), 7.50-8.25(3H, m).

実施例 16

7-エチル-10-N-メチル-N-(1-メチル-4-ピペリジノ)アミノカルボニロキシカ

(7)

特公 平 3-4077

13

14

ンプトテシン

アミンとして1-メチル-4-メチルアミノピペリジン (250mg, 1.95mmol) を用いて反応を行わせ、後処理すると標記化合物 (221mg, 60.8%) が得られる。

mp 159-162°C (dec.)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3\text{中}) \delta\text{ppm}$: 1.03(3H, t, $J = 7\text{ Hz}$), 1.41(3H, t, $J = 7\text{ Hz}$), 1.80-2.15(6H, m), 2.04(3H, s), 3.08(3H, s), 3.00-3.20(6H, m), 4.12(1H, q, $J = 7\text{ Hz}$), 5.25(2H, s), 5.52(2H, ABq), 7.59(1H, dxd, $J = 2\text{ Hz}$, $J = 8\text{ Hz}$), 7.65(1H, s), 7.85(1H, d, $J = 2\text{ Hz}$), 8.22(1H, d, $J = 8\text{ Hz}$).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3420, 2940, 2800, 1745, 1720, 1656, 1600, 1405, 1365, 1322, 1232, 1188, 1160, 1112, 992, 822.

実施例 17

10-(1-モルホリノ) カルボニロキシカンブトテシン

10-クロロカルボニロキシカンブトテシン (200mg, 0.469mmol) を乾燥ジオキサン (50ml) に懸濁し、これに、モルモリン (180mg, 2.06mmol) を加え、室温下で3時間、攪拌する。その後、溶媒を減圧下で留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製すると標記化合物 (111mg, 49.9%) が得られる。

MP 277-279°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3\text{中}) \delta\text{ppm}$: 1.01(3H, t, $J = 7\text{ Hz}$), 1.87(2H, q, $J = 7\text{ Hz}$), 3.40-3.90(8H, m), 5.18(2H, s), 5.41(2H, ABq), 7.46(1H, dxd, $J = 2\text{ Hz}$, $J = 9\text{ Hz}$), 7.52(1H, s), 7.55(1H, d, $J = 2\text{ Hz}$), 8.07(1H, d, $J = 9\text{ Hz}$), 8.15(1H, s).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3400, 2960, 2920, 2850, 1750, 1718, 1653, 1598, 1415, 1380, 1222, 1190, 1146, 1118, 1055, 853, 746.

実施例 18

10-(4-メチル-1-ピペラジノ) カルボニロキシカンブトテシン

実施例17におけるモルホリンの代りにN-メチ

ルピペラジンを (200mg, 2.02mmol) を用いて、実施例17の場合と同様に処理し、反応、後処理を行うと標記化合物 (141mg, 61.3%) が得られる。

mp 279-281°C (dec.)

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3\text{中}) \delta\text{ppm}$: 1.02(3H, t, $J = 7\text{ Hz}$), 1.87(2H, q, $J = 7\text{ Hz}$), 2.32(3H, s), 2.40(4H, t, $J = 5\text{ Hz}$), 3.50-3.90(4H, m), 5.18(2H, s), 5.41(2H, ABq), 7.45(1H, dxd, $J = 2\text{ Hz}$, $J = 8\text{ Hz}$), 7.54(1H, d, $J = 2\text{ Hz}$), 7.66(1H, s), 8.06(1H, d, $J = 8\text{ Hz}$), 8.14(1H, s).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3430, 2940, 2800, 1740, 1704, 1660, 1608, 1428, 1290, 1230, 1192, 1154, 1058, 1000, 838, 816.

実施例 19

7-エチル-10-(4-プロピル-1-ピペラジノ) カルボニロキシカンブトテシン

20 7-エチル-10-(1-ピペラジノ) カルボニロキシカンブトテシン (80mg, 0.156mmol) を、塩化メチレン・エタノール混合溶媒中で炭酸カリウム (50mg) の存在下に、臭化プロピル (200 μl) とともに、室温で、2時間攪拌する。その後、不溶物を濾去し、溶媒を減圧下で留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製すると標記化合物 (30mg, 34.7%) が得られる。

MP.210-213°C (dec.)

30 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3\text{中}) \delta\text{ppm}$: 0.93(3H, t, $J = 7\text{ Hz}$), 1.02(3H, t, $J = 7\text{ Hz}$), 1.38(3H, t, $J = 7\text{ Hz}$), 1.50-1.60(2H, m), 1.87(2H, q, $J = 7\text{ Hz}$), 2.51(2H, t, $J = 7\text{ Hz}$), 3.11(2H, q, $J = 7\text{ Hz}$), 3.50-3.90(8H, m), 5.16(2H, s), 5.43(2H, ABq), 7.45(1H, dxd, $J = 2\text{ Hz}$, $J = 8\text{ Hz}$), 7.50(1H, s), 7.70(1H, d, $J = 2\text{ Hz}$), 8.07(1H, d, $J = 8\text{ Hz}$).

40 $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3440, 2960, 2930, 1750, 1720, 1655, 1598, 1412, 1230, 1186, 1052, 1000, 818.

実施例 20

7-エチル-10-(4-メチル-1-ピペラジ

(8)

特公 平 3-4077

15

16

ノ) カルボニロキシカンプトテシン塩酸塩
7-エチル-10-(4-メチル-1-ピペラジ
ノ) カルボニロキシカンプトテシン (50 mg,
0.097mmol) をエタノール (1 ml) に溶解し、こ

れに0.1N HCl水溶液 (0.12 ml) を加えて処理し
た後、溶媒を蒸発させて乾固すると、標記化合物
が淡黄白色粉末として得られる。このものは水溶
性である。